



Effets comparatifs des acides gras omega-3 (ALA, EPA, DHA) sur la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires C2C12 dans un contexte lipotoxique

Alexandre Pinel, Jean-Paul Rigaudière, Brigitte Laillet, Corinne Pouyet, Estelle Pujos-Guillot, Corinne Brugère, V Lenoir, C Prip-Buus, Béatrice Morio, Frédéric Capel

► To cite this version:

Alexandre Pinel, Jean-Paul Rigaudière, Brigitte Laillet, Corinne Pouyet, Estelle Pujos-Guillot, et al.. Effets comparatifs des acides gras omega-3 (ALA, EPA, DHA) sur la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires C2C12 dans un contexte lipotoxique. Journées de l'école doctorale, Oct 2014, Lyon, France. 2014, Journées de l'école doctorale - 2014. hal-01190095

HAL Id: hal-01190095

<https://hal.science/hal-01190095>

Submitted on 1 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Effets comparatifs des acides gras omega-3 (ALA, EPA, DHA) sur la sensibilité à l'insuline des cellules musculaires C2C12 dans un contexte lipotoxique

A. Pinel^{1,2}, J.-P. Rigaudière^{1,2}, B. Laillet^{1,2}, C. Pouyet^{1,3}, E. Pujos^{1,3}, C. Malpuech-Brugère^{1,2}, V. Lenoir⁴, C. Prip-Buus⁴, B. Morio^{1,2}, F. Capel^{1,2}

¹Institut National de la Recherche Agronomique, centre de Clermont-Ferrand Theix Lyon, Unité de Nutrition Humaine UMR1019.

²Laboratoire de Nutrition Humaine, Equipe CHLEO (Contrôle de l'Homéostasie Lipido-énergétique et Obésité), 63009 Clermont Ferrand Cedex 1.

³Plateforme d'Exploration du Métabolisme, 63122 St Genès Champanelle.

⁴Institut Cochin, Unité INSERM 1016. Equipe Mitochondrie, Bioénergétique, Métabolisme et Signaling, 75014 Paris.

Introduction :

Au cours des dernières décennies, l'incidence de l'obésité et du syndrome métabolique (SM) n'a cessé d'augmenter. L'apport trop élevé en énergie, en sucres et en acides gras (notamment saturés) entraîne des altérations de la sensibilité à l'insuline dues à une surcharge lipidique dans le muscle [1], le foie [2] et le tissu adipeux [3]. La **lipotoxicité** principalement liée à l'accumulation de **diglycérides (DG)** et de **céramides** cause une activation des protéines kinases C (PKC) et de MAPKs pouvant inhiber de la voie de l'insuline. L'augmentation de l'apport en acides gras polyinsaturés oméga-3 (ω 3), notamment d'acides alpha-linolénique (ALA, C18:3 n-3), éicosapentaénoïque (EPA, C20:5 n-3) et docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3), pourrait permettre de lutter contre l'obésité et le SM en restaurant la sensibilité à l'insuline, en améliorant d'une part l'oxydation des lipides (et donc en diminuant les fractions lipotoxiques) et l'activation de la voie PI3K/Akt (impliquée dans la captation du glucose) d'autre part.

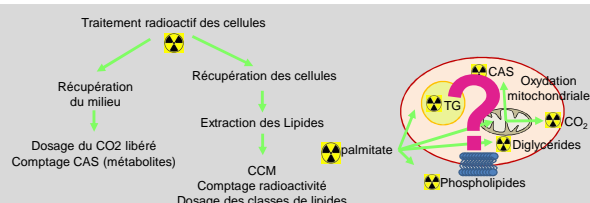
Objectifs :

Etudier le rôle des ω 3 sur la lipotoxicité induite par l'acide gras saturé palmitate (PAL, C16:0) dans un **modèle de cellule musculaire C2C12**.

- 1 Identifier les effets propres de chaque ω 3 (ALA, EPA et DHA) à dose équivalente sur la fluidité des membranes et la réponse à l'insuline.
- 2 Suivre le devenir intracellulaire du [1-¹⁴C]-palmitate en présence d'un ω 3 et définir les classes de lipides altérées.
- 3 Rechercher les voies de signalisation impliquées dans la modulation de la réponse à l'insuline.

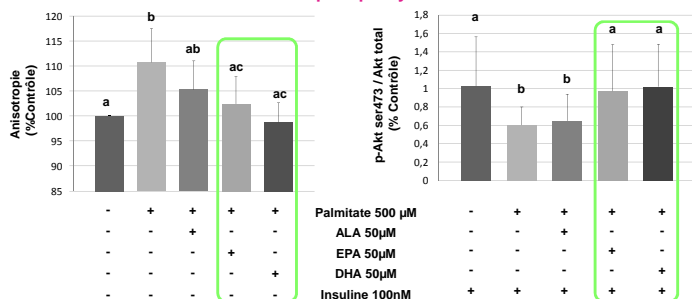
Matériels et Méthodes :

Après prolifération et différenciation, les cellules musculaires C2C12 sont **traitées durant 16h** avec une solution de DMEM contenant **500 μ M de palmitate** sans ou en présence d'un des **acides gras ω 3** (ALA, EPA ou DHA) à **50 μ M**. Les cellules sont ensuite lavées plusieurs fois en PBS avant : (1) l'incorporation membranaire de diphenyl hexatriène pour évaluer la fluidité des membranes, (2) le traitement au [1-¹⁴C]-palmitate (**schéma ci-contre**) pour le suivi de son oxydation et de son stockage (3) la lyse pour estimer la phosphorylation des protéine Akt et mitogen-activated protein kinase (MAPK) p38 par western blot.

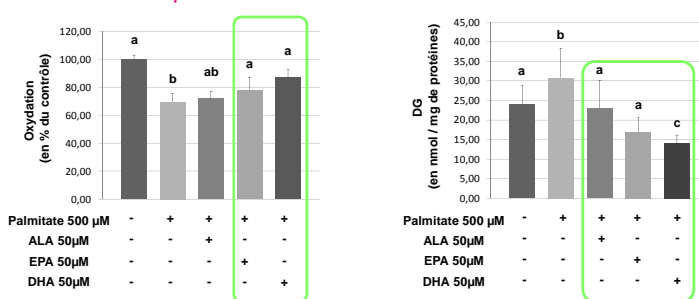


Résultats :

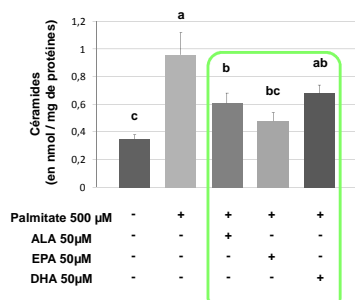
1 L'EPA et le DHA restaurent la fluidité membranaire et la phosphorylation d'Akt vs Palmitate



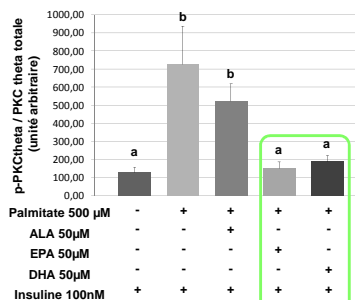
2 L'EPA et le DHA augmentent l'oxydation du palmitate et réduisent son accumulation dans les DG



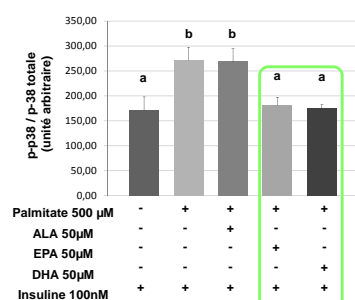
2 Les ω 3 réduisent l'accumulation des céramides



3 L'EPA et le DHA réduisent l'activation des PKC inhibitrices de la voie de l'insuline



3 L'EPA et le DHA réduisent l'activation de la p38 MAPK



Résultats présentés sous la forme de moyenne \pm SEM. Test statistique : ANOVA 1 facteur. Une lettre différente indique la significativité ($p < 0,05$) du test post-hoc de Fisher.

Conclusion et perspectives :

L'EPA et le DHA restaurent la sensibilité à l'insuline en condition de lipotoxicité induite par le palmitate. L'augmentation de la fluidité des membranes pourrait être impliquée. L'activation de l'oxydation et la réduction de l'incorporation du palmitate dans les fractions lipotoxiques (DG, céramides) pourraient aussi jouer un rôle important dans la réduction de l'insulino-résistance par l'EPA et le DHA. Nous avons montré pour la première fois une inhibition de la voie p38MAPK par l'EPA et le DHA en condition d'insulino-résistance induite par le palmitate. Le mécanisme par lequel l'EPA et le DHA inhibent cette voie reste à déterminer.

Références :

- [1] Chavez, J.A. and S.A. Summers, Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. Archives of Biochemistry and biophysics, 2003. 419(2): p. 101-9.
- [2] Kraegen, E.W., et al., Development of muscle insulin resistance after liver insulin resistance in high-fat-fed rats. Diabetes, 1991. 40(11): p. 1397-403.
- [3] Ruzickova, J., et al., Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. Lipids, 2004. 39(12): p. 1177-85.

